

Is there a place for corticosteroids in the therapy of infective endocarditis? Report of a case and review

EFTHYMIA GIANNITSIOTI,¹ KONSTANTINOS PROTOPAPAS,¹
MICHAEL MAKRIS,² FOTIOS PANOU,³ EKATERINI AVGEROPOULOU,⁴
IOANNIS DELIOLANIS,⁵ HELEN GIAMARELLOU⁶

¹ 4th Department of Internal Medicine, EKPA ATTIKON, University General Hospital, University Athens

² Allergy Unit, Second Department of Dermatology and Venereology, EKPA ATTIKON, University General Hospital, Athens

³ 2nd Department of Cardiology, ATTIKON University General Hospital, EKPA, Athen

⁴ Cardiology Department, Ippokrateio General Hospital, Athens

⁵ 4th Department of Internal Medicine, EKPA ATTIKON, University General Hospital, University Athens.

Microbiology Laboratory, Laikon General Hospital, Athens

⁶ 4th Department of Internal Medicine, EKPA ATTIKON, University General Hospital, University Athens. 6th Department of Internal Medicine, YGEIA General Hospital, Athens

Abstract

Infective endocarditis (IE) is a lethal infection even in the era of antibiotic therapy and cardiovascular surgery.¹ The clinical course of IE varies from an uncomplicated infection with minor valve damage to a fulminant life-threatening condition.¹ Although immunological phenomena are present in IE there is no clinical evidence on the use of immunomodulatory therapies. Is immunomodulation beneficial or harmful in IE? We present a case of a successful outcome of a patient with IE to whom corticosteroids were given along with antimicrobial treatment.

KEYWORDS: Infective endocarditis; Corticosteroids; Enterococcus faecalis; Immunotherapy

Επιμέλεια: Δωροθέα Τσεκούρα

Η λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα (ΛΕ) είναι μια θανατηφόρα λοίμωξη ακόμη και στην εποχή της αντιβιοτικής θεραπείας και της καρδιαγγειακής χειρουργικής.¹ Η κλινική εικόνα της ΛΕ ποικίλλει από μια απλή λοίμωξη με μικρή βλάβη της βαλβίδας έως μια αιφνίδια και απειλητική για τη ζωή κατάσταση. Αν και τα ανοσολογικά φαινόμενα προϋπάρχουν στη ΛΕ, δεν υπάρχουν κλινικά στοιχεία σχετικά με τη χρήση ανοσοτροποποιητικών θεραπειών. Είναι η ανοσοτροποποίηση ωφέλιμη ή επιβλαβής στη ΛΕ; Παρουσιάζουμε μια περίπτωση επιτυχούς έκβασης ενός ασθενούς με ΛΕ στον οποίο είχαν χορηγηθεί κορτικοστεροειδή μαζί με αντιμικροβιακή θεραπεία.

Αναφορά περιπτώσεως: Άντρας ηλικίας 42 ετών διαγνώστηκε με ΛΕ από *Enterococcus faecalis* σύμφωνα με τα κριτήρια DUKE.² Ο ασθενής είχε υποβληθεί σε επέμβαση τύπου Bentall πριν από τρία χρόνια λόγω οξέος διαχωρισμού της αορτής λόγω συνδρόμου Marfan. Η ηχωκαρδιογραφική μελέτη ανίχνευσε μια μικρή παραβαλβιδική διαφυγή της προσθετικής αορτικής βαλβίδας μαζί με μία σπειροειδή αορτική εκβλάση 11 mm που προέπιπε στην αριστερή κοιλία (Σχήμα 1). Η συστολική πίεση στην πνευμονική αρτηρία ήταν 15 mmHg και το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας ήταν 60%. Ανοσολογικές επιπλοκές ΛΕ ήταν παρούσες. Ο ασθενής έλαβε αμπικιλίνη (12gr / 24h) σε συνδυασμό με γενταμικίνη 1 mg / kg / 24 ώρες. Μια αρχική μερική ύφεση του πυρετού επιτεύχθηκε, αλλά ο πυρετός υποτροπίασε την 4η ημέρα της θεραπείας (39 °C). Ταυτόχρονα ο ασθενής ανέπτυξε πορφύρο εξάνθημα χωρίς όχθο ή δερματική αποκόλληση που προχώρησε από τον κορμό και το θώρακα προς τα άκρα. Στο περιφερικό αίμα βρέθηκε ηωσινοφιλία (14% ηωσινόφιλα) και ελαφρώς αυξημένα ηπατικά ένζυμα ενώ δεν βρέθηκαν κατακερματισμένα έρυθροκύτταρα στην ανάλυση ούρων. Οι καλλιέργειες αίματος εκείνη τη χρονική στιγμή ήταν στείρες και κανένα νέο σημείο ή σύμπτωμα συμβατό με ΛΕ δεν βρέθηκε. Λόγω της ταχείας εμφάνισης και επέκτασης της δερματικής αντίδρασης, της σοβαρότητας της κλινικής εμφάνισης και της συμμετοχής πολλών οργάνων δόθηκε πρεδνιζολόνη σε δόση 1 mg / kg / ημέρα. Η αμοξικιλίνη αντικαταστάθηκε από linezolid εξαιτίας της πιθανότητας αλλεργίας στις β-λακτάμες. Με τη χορήγηση κορτικοστερο-

ειδών οι δερματικές αλλοιώσεις υφέθησαν εντός δεκαπέντε ημερών αφήνοντας μια ήπια υπερδιέγερση του δέρματος. Η πρεδνιζολόνη διεκόπη μετά 30 ημέρες με σταδιακή μείωση της δόσης. Την 15η ημέρα η linezolid αντικαταστάθηκε από τη βανκομυκίνη λόγω φαινόμενου μυελοκαταστολής. Ο ασθενής ολοκλήρωσε τη θεραπεία 6 εβδομάδων αντιμικροβιακής αγωγής και εξήλθε σε καλή κλινική κατάσταση. Δεν υπήρξαν επιπλοκές από τη χρήση κορτικοστεροειδών. Η ηχωκαρδιογραφική εξέταση πριν την έξοδο δεν αποκάλυψε εκβλαστήσεις, αλλά μόνο μια μικρή παραβαλβιδική διαφυγή χωρίς ανεπάρκεια της βαλβίδας (Σχήμα 2). Η 32 μηνών παρακολούθηση δεν έδειξε υποτροπή ΛΕ ή οποιαδήποτε άλλη καρδιακή ανωμαλία.

Συζήτηση

Δεν υπάρχουν επίσημες κατευθυντήριες οδηγίες για τη χορήγηση κορτικοστεροειδών σε ασθενείς με ΛΕ, αλλά μόνο σποραδικές αναφορές με επιτυχή έκβαση των ασθενών με ΛΕ υπό θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Η μεθυλ-πρεδνιζολόνη (0,5 g ημερησίως για 3 ημέρες ακολουθούμενη από 30, 20 και 10 mg για τις επόμενες 3 ημέρες) συνοδεύτηκε από ομαλοποίηση των δεικτών φλεγμονής στον ορό και αποκατάσταση της νεφρικής ανεπάρκειας σε έναν ασθενή με ΛΕ και σπειραματονεφρίτιδα.³ Επιτυχής χορήγηση πρεδνιζόνης (60-80mg ημερησίως) σημειώθηκε σε 3 ασθενείς με ανοσοποιητικής βάσης νεφρική ανεπάρκεια⁴ και σε 2 ασθενείς με σύνδρομο Austrian.⁵ Ο κοινός παρονομαστής σε όλες οι περιπτώσεις ήταν η μικροβιολογική θεραπεία και η επιτυχής έκβαση της ΛΕ. Ως εκ τούτου, είναι πιθανό ότι τα κορτικοστεροειδή επηρεάζουν την κλινική πορεία της ΛΕ, αλλά πώς; Η βακτηριακή προσκόλληση στα ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα διεγείρει μονοκύτταρα για παραγωγή κυτοκίνης που ομοιάζει με την IL-6 και προθρομβωτικών παραγόντων, σχηματίζοντας έτσι την εκβλάση στο ενδοκάριο.^{1,6} Τα κορτικοστεροειδή ρυθμίζουν την παραγωγή κυτταροκινών με την αναστολή των παραγόντων μεταγραφής, όπως του πυρηνικού παράγοντα KB (NFκB) και την ενεργοποιημένη πρωτεΐνη 1, των γλανδινών και της αποπτώσεως των λεμφοκυττάρων.⁷ Σε ένα πειραματικό μοντέλο ανθεκτικών στη μεθυσιλλίνη σταφυλόκοκκων [Methicillin-

Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)], ο συνδυασμός βανκομυκίνης και κορτικοστεροειδών συσχετίστηκε με λιγότερο σοβαρές ιστοπαθολογικές βλάβες βαλβίδων σε σύγκριση με τη θεραπεία με βανκομυκίνη μόνο.⁸ Σε ευαίσθητο στη μεθικιλίνη *Staphylococcus aureus* (MSSA) ΙΕ, η προσθήκη δεξαμεθαζόνης στην αντιμικροβιακή θεραπεία σημείωσε σημαντική μείωση του TNF- α σε επίπεδα συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.⁹ Η ηχωκαρδιογραφική και η ιστολογική εξέταση έδειξε μικρότερη βλάβη στη βαλβίδα και περιορισμένη καρδιακή δυσλειτουργία στη συνδυασμένη ομάδα ακόμη και μετά τη διακοπή της θεραπείας, που αποδόθηκε στην αναστολή της σύνθεσης κολλαγόνου με δεξαμεθαζόνη.⁹ Σε ένα παλαιότερο μοντέλο στρεπτοκοκκικής ΛΕ που επηρέαζε την τριγλώχινα βαλβίδα, η δεξαμεθαζόνη εμπόδιζε τη βλάβη της βαλβίδας.¹⁰ Η θνησιμότητα δεν επηρεάστηκε με την προσθήκη δεξαμεθαζόνης σε αυτές τις πειραματικές μελέτες.

Συμπερασματικά, καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμες τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες σχετικά με το ρόλο των κορτικοστεροειδών στη ΛΕ, οι πληροφορίες προέρχονται από πειραματικές μελέτες και μεμονωμένες περιπτώσεις. Καλά σχεδιασμένες πολυκεντρικές διεθνείς κλινικές μελέτες είναι απαραίτητες για την αξιολόγηση της χρήσης των κορτικοστεροειδών στη ΛΕ. Αυτό το ζήτημα είναι σημαντικό σήμερα καθώς βρισκόμαστε στην εποχή των νέων εκδηλώσεων της νόσου, όπως η ΛΕ εμφυτεύσιμων καρδιακών συσκευών.¹¹

Η χειρουργική θεραπεία της ΛΕ είναι απαραίτητη στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, καθώς βελτιώνει την επιβίωση.¹² Πιθανόν, τα κορτικοστεροειδή σε καλά καθορισμένες δόσεις θα μπορούσαν να ενισχύσουν το ευνοϊκό αποτέλεσμα των ασθενών που χειρουργούνται για ΛΕ.

- Infect Dis. 1999;28: 1057e1061.
- Cheyron D'y, Lesage A, Le Page O, et al. Corticosteroids as adjunctive treatment in Austrian's syndrome (pneumococcal endocarditis, meningitis and pneumonia): reports of two cases and review of the literature. *J Clin Pathol.* 2003;56:879e881.
- Siaperas P, Pefanis A, Iliopoulos D, et al. Evidence of less severe aortic valve destruction after treatment of experimental *Staphylococcal* endocarditis with vancomycin and dexamethasone. *Antimicrob Agent Chemother.* 2001;45:3531e3537.
- Skiadas I, Pefanis A, Papalois A, et al. Dexamethasone as adjuvant therapy to moxifloxacin attenuates valve destruction in experimental aortic valve endocarditis due to *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51: 2848e2854.
- Veltrop M, Bancsi F, Bertina M, et al. Role of monocytes in experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Infect Immun.* 2000;68:4818e4821.
- Tuckermann JP, Kleiman A, McPherson KC, et al. Molecular mechanisms of glucocorticoids in the control of inflammation and lymphocyte apoptosis. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences.* 2005;42:71e104.
- Francioli PB, Freedman LR. Streptococcal infection of endocardial and other intravascular vegetations in rabbits: natural history and effect of dexamethasone. *Infect Immun.* 1979;24: 483e491.
- Sideris S, Kasiakogias A, Pirounaki M, et al. Transvenous extraction of cardiac rhythm device leads: a report of the experience from a single referral centre in Greece. *Hellenic J Cardiol.* 2015;56:55e60.
- Spiliopoulos K, Giamouzis G, Haschemi A, et al. Surgical management of infective endocarditis: early and long-term mortality analysis. single-center experience and brief literature review. *Hellenic J Cardiol.* 2014;55:462e467.

Βιβλιογραφία

- Moreillon P, Que YA. Infective endocarditis. *Lancet.* 2004;363: 139e419.
- Durack DT, Lukes AS, Bright DK. The Duke endocarditis service. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. *Am J Med.* 1994;96: 2000e2009.
- Koya D, Shibuya K, Kikkawa R, et al. Successful recovery of infective endocarditis-induced rapidly progressive glomerulonephritis by steroid therapy combined with antibiotics: a case report. *BMC Nephrology.* 2004;5:18. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2369-5-18>.
- Le Moing V, Lacassin F, Delahousse M, et al. Use of corticosteroids in glomerulonephritis related to infective endocarditis: three cases and review. *Clin*